

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Januar 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/05754 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 7/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07495

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Juni 2001 (29.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 34 970.6 19. Juli 2000 (19.07.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): SANGUIBIOTECH AG [DE/DE]; Alfred-Her-  
hausen-Strasse 14, 58455 Witten (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARNIKOL, Wolf-  
gang [DE/DE]; Lanzelhohl 66, 55128 Mainz (DE).

(74) Anwalt: BEIL, Hans; Hansmann & Vogeser, Adelon-  
strasse 58, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PREPARATION IN THE FORM OF AN EMULSION THAT CONTAINS AN OXYGEN CARRIER SELECTED FROM  
HEMOGLOBIN OR HEMOGLOBIN AND MYOGLOBIN, FOR USE AS A TOPICALLY APPLICABLE COSMETIC AND FOR  
THE NATURAL REGENERATION OF THE SKIN IN THE CASE OF OXYGEN DEFICIENCY

(54) Bezeichnung: EINEN SAUERSTOFFTRÄGER, AUSGEWÄHLT AUS HÄMOGLOBIN ODER HÄMOGLOBIN- UND MY-  
OGLOBIN-ENTHALTENDE ZUBEREITUNG IN FORM EINER EMULSION ALS KOSMETISCHES EXTERNUM UND ZUR  
NATÜRLICHEN REGENERATION DER HAUT BEI SAUERSTOFF-MANGEL

(57) Abstract: The invention relates to an emulsion in the form of a cream or a lotion and to the preparation and use thereof. The  
inventive emulsion has a caring effect on the skin and at the same improves the diffusive oxygen supply of the epidermis for the  
purpose of regenerating it and of remedying an oxygen deficiency. The oxygen carrier is a native or differently modified hemoglobin  
alone or a hemoglobin/myoglobin mixture. It was surprisingly found that the use of one or more oily components together with one  
or more O/W emulsifiers improves the diffusive oxygen supply of the skin from the exterior while the emulsion-forming components  
do not impair the stability of the oxygen carrier and its diffusion. The use of the preparation as a cosmetic agent allows a natural  
coloration and an additional supply of the skin with moisture.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Emulsion in Form einer Creme oder einer Lotion und ihre Herstellung und  
Verwendung, die eine pflegerische Wirkung auf die Haut besitzt und zugleich die diffusive Sauerstoffversorgung der Epidermis zu  
ihrer Regeneration und Behebung eines Sauerstoffmangels verstärkt. Der Sauerstoff-Träger ist natives oder unterschiedlich modi-  
fiertes Hämoglobin allein oder ein Hämoglobin/Myoglobin-Gemisch. Überraschenderweise erfolgt eine verstärkte diffusive Sauer-  
stoff-Versorgung der Haut von außen durch den Einsatz von einer oder mehreren Ölkomponenten zusammen mit einem oder mehre-  
ren O/W- Emulgatoren, ohne dass die emulsionsbildenden Komponenten die Stabilität des Sauerstoff-Trägers und dessen Diffusion  
beeinträchtigt werden. Darüberhinaus kann mit der Zubereitung als Kosmetikum eine natürliche Farbgebung sowie eine zusätzliche  
Feuchtigkeitsversorgung der Haut erzielt werden.

WO 02/05754 A2

5 Einen Sauerstoffträger, ausgewählt aus Hämoglobin oder Hämoglobin- und Myoglobin-enhaltende Zubereitung in Form einer Emulsion als kosmetisches Externum und zur natürlichen Regeneration der Haut bei Sauerstoff-Mangel

- 10 Die Erfindung betrifft eine anspruchsgemäße Emulsion in Form einer Creme oder einer Lotion, die eine pflegerische Wirkung auf die Haut besitzt und zugleich die diffusive Sauerstoffversorgung der Epidermis von außen zu ihrer Regeneration und Behebung eines Sauerstoffmangels verstärkt. Das Mittel wird in die Haut eingegeben. Der Sauerstoff-Träger ist Hämoglobin allein oder ein
- 15 Hämoglobin/Myoglobin-Gemisch .Er kann stabilisiert inaktiv oder aktiv und /oder modifiziert vorliegen . Überraschenderweise erfolgt eine verstärkte diffusive Sauerstoff-Versorgung der Haut von außen durch den Einsatz von einer oder mehreren Ölkomponenten zusammen mit einem oder mehreren O/W-Emulgatoren , ohne dass die emulsionsbildenden Komponenten die Stabilität des Sauerstoff-
- 20 Trägers und dessen Diffusion beeinträchtigt werden.. Darüberhinaus kann mit der Zubereitung eine Farbgebung entsprechend der normalen gesunden Hautfarbe des Menschen erzielt werden, wobei im Gegensatz zu bisherigen derartigen Farbkosmetika ein natürlicher Farbstoff vorhanden ist. Die Emulsion führt darüberhinaus zu einer zusätzlichen Feuchtigkeitsversorgung der Haut.. Eine
- 25 erfindungsgemäße Emulsion eignet sich daher als Kosmetikum und auch insbesondere bei degenerativen Hautveränderungen, wie beispielsweise nach Strahlung, Überhitzung (Verbrennung), bei Alterung, nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Prävention, auch zusammen mit einer intravasalen Sauerstoff-Therapie. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der charakterisierten
- 30 Emulsion sowie deren Verwendung, insbesondere auch zusammen mit einem Sauerstoff-Träger- haltigen Gel, wobei der Sauerstoff-Träger dem o.g. entspricht.

Eine Reihe degenerativer Veränderungen der Haut werden durch chronischen Sauerstoffmangel hervorgerufen. Ein solcher Mangel entsteht in aller Regel dann, wenn die Haut nicht mehr ausreichend durchblutet ist. Dies geschieht entweder bei einer Einengung der kleinen Arterien – der Blut- Zufuhrgefäße – oder aber im Falle eines venösen Staus – Venen sind die Abflußgefäße des Organismus; betroffen sind vorzugsweise die Beine.

Der Kliniker kennt hierzu ganz bestimmte (dermatologische) Krankheitsbilder, beispielsweise die chronische periphere Verschußkrankheit mit ihren vier verschiedenen Stadien nach FONTAINE oder die diabetische Angiopathie, deren Ursache eine Arteriosklerose ist, oder auch die chronische Veneninsuffizienz, d.h. eine Malfunktion von Gefäßen.

Der chronische Sauerstoffmangel führt schließlich zum geweblichen Zerfall der Haut, auch in Form der Gangrän oder des Ulcus cruris, sogen. offenes Bein, besonders häufig im Falle des Diabetes mellitus. Ist die Sauerstoffversorgung grenzwertig, was oft für alte Menschen zutrifft, so führen schon relativ kurzzeitige Kompressions-Anämien, wie sie während des festen Liegens vorkommen, oder nur geringfügiges Anstossen der Haut zu schnellem Zerfall zuerst der Haut und darauf auch zum Untergang der darunter liegenden Gewebe, was man als Dekubitus bezeichnet. Offensichtlich kommt es in diesen Fällen zur kutanen Narbenbildung.

Ein wirksames Mittel muß demgemäß auch wirksam gegen solche Narben sein. Es wäre von Vorteil, hierdurch vorbeugende Methoden anwenden zu können, um prophylaktisch die genannten krankhaften und schmerzhaften Zustände zu vermeiden.

Eine ausführliche Darlegung der dermatologischen Klinik hierzu findet sich bei Braun-Falco, „Dermatologie und Venerologie“, Springer-Verlag, ISBN 3-540-53542-X.

Weitere wichtige dermatologische Problemfelder sind Hautschäden nach Bestrahlungen. Man findet in diesem Fall entzündliche und degenerative Veränderungen. Es kann somit auch hier davon ausgegangen werden, dass eine verbesserte diffusive Sauerstoffversorgung der Haut von außen solche

Schädigungen hintanhaltend kann; möglich ist auch hierbei eine prophylaktische Therapie.

Ein drittes wichtiges Problemfeld sind Hautschäden nach Verbrennungen; auch hierbei könnte eine verstärkte diffusive Sauerstoffversorgung von außen helfen, die

5 Haut besser und schneller zu regenerieren.

Die sichtbare äußere Schicht der Haut besteht aus etwa 15 Zellschichten verhornender, d.h. absterbender, sehr flacher Zellen (Hornzellen), diese Schicht (Stratum corneum) ist an der normalen Haut etwa 12  $\mu\text{m}$  dick, was in etwa dem Durchmesser  
10 rundlicher Körperzellen entspricht. Die Hornzellen schilfern ständig ab und entstehen durch Teilung im darunter befindlichen sogen. Stratum germinativum. Es dauert etwa 1 Monat bis eine Basalzelle des Stratum germinativum an der Oberfläche als Keratinozyt von der Hautoberfläche abgestoßen wird. Die beiden  
15 Zellschichten der Epidermis (Stratum corneum und germinativum) sind zusammen etwa 30  $\mu\text{m}$  dick. Damit bestehen für die Sauerstoffdiffusion, was die geometrischen Verhältnisse betrifft, innergewebliche Verhältnisse; denn der Versorgungsbereich einer Kapillare – das ist die kleinste Gefäßart des Organismus – besitzt eine Tiefe von rund 50  $\mu\text{m}$ .

20 Dass – phylogenetisch gesehen – unsere Haut ein Gasaustausch-Organ war, zeigen vergleichend physiologische Betrachtungen: Der Regenwurm, etwa 7 mm dick, nimmt beispielsweise seinen Sauerstoff vollständig über die Haut auf, ebenso der unter Wasser überwinternde Frosch. Dass die menschliche Haut atmet, d. h. Sauerstoff aufnimmt und Kohlendioxid abgibt, zeigt sich allein schon daran, dass mit  
25 Hilfe epikutaner Elektroden sowohl ein Sauerstoffpartialdruck und ein Kohlendioxid - partialdruck bestimmbar ist.

Für die Entwicklung eines Mittels zur Verbesserung der Sauerstoff-Diffusivität durch die Epidermis ist vor allem die Struktur des dicht gepackten Stratum corneum zu  
30 beachten. Die interzelluläre Matrix dieses Stratums besteht aus einer parallel zur Oberfläche – angeordneten lamellären Lipoidschichten, wo sich sehr viele

wässrige Schichten mit Lipoid-Doppelschichten abwechseln (vergl. W. Umbach, Kosmetik Thieme Verlag, ISBN 3-13-712602-9).

- Insbesondere die wässrigen Schichten stellen einen großen Diffusionswiderstand  
5 für den Sauerstoffstrom von außen dar. Das anvisierte Mittel muß jedoch in beiden Schichtarten die Sauerstoffdiffusivität erhöhen. Emulsionstechnisch gesehen, stellt das Stratum corneum eine sogen. W/O-Form (W/O: Wasser in Öl) dar (vergl. H. Mollet, A. Grubenmann, Formulierungstechnik, Wiley-VCH, D – Weinheim).
- 10 Unter der Epidermis liegt die Dermis: Diese wölbt sich in Form vieler Papillen in die Epidermis hinein, und in jeder Papille befindet sich eine versorgende Kapillare mit ihrem arteriellen und venösen Ende. Von dieser Kapillare diffundiert der Sauerstoff auswärts zur unteren vitalen Schicht der Epidermis, dem genannten Stratum  
15 germinativum. Die Epidermis erhält nun den notwendigen Sauerstoff aber nicht nur von innen, sondern – wie gezeigt wurde (beispielsweise Großmann et al., Adv. Physiol. Sci. 25 (1981): Oxygen Transport to Tissue. 319-320 oder L.R. Fitzgerald, Physiol. Rev. 37 (1957) 325-336) – sie versorgt sich zu etwa 50% von außen diffusiv mit Sauerstoff.
- Grundsätzlich sind die Bedingungen für die Diffusion des Sauerstoffes von außen  
20 durch die Epidermis günstiger als im Fall der kapillaren Sauerstoffabgabe. Denn anders als hier beträgt der Sauerstoffpartialdruck, als treibende Kraft der Diffusion, in der Luft 150 und nicht nur 50 mm Hg; zudem liegt in der Haut eine lineare Diffusionsgeometrie vor und keine zentrifugale.
- Anders als im Fall des im Organismus überwiegenden Sauerstofftransports via  
25 Lunge als diffusives Sauerstoffaufnahme-Organ, via den konvektiven vaskulären Transport und via Diffusion von der Kapillare zu den Zellen, sind Aufnahme und Abgabe des Sauerstoffes in der Haut räumlich dicht beieinander; es gibt hier keinen konvektiven Sauerstofftransport, die beiden diffusiven Vorgänge – Aufnahme und Abgabe - sind miteinander verschmolzen.
- 30 Dennoch bleiben die grundlegenden Betrachtungen der Sauerstoffaufnahme und – abgabe erhalten: Der Sauerstoff muß aus der Luft mit ausreichender Affinität gebunden und andererseits, auch bei geringer Sättigung des Hämoglobins, mit

möglichst hohem Sauerstoffpartialdruck diffusiv hin zu den vitalen Zellen des Stratum geminativum getrieben werden. Dies leistet die S-förmige Sauerstoffbindung des Hämoglobin bei einer geeignet eingestellten mittleren Affinität (i. e. Sauerstoffpartialdruck bei Halbsättigung:  $p_{50}$ -Wert); ein Maß für die S-förmigkeit der Bindung ist der Hillsche Index ( $n_{50}$ -Wert). Die genannten Parameter der Sauerstoffbindung ( $p_{50}$  und  $n_{50}$ ) sollten für die Hautwirkung optimal eingestellt werden, derart, daß einerseits der Luftsauerstoff vollständig vom Hämoglobin gebunden wird, aber andererseits auch wieder in ausreichendem Maße an die Zellen des Stratum geminativum abgegeben wird.

10

Wie erläutert, besitzt die Matrix des Stratum corneum einen geschichteten Aufbau parallel zur Oberfläche und entspricht insgesamt einer sogenannten W/O-Emulsion. D. h., es wechseln molekulare hydrophile und lipophile Schichten einander ab. Der Sauerstoff-Diffusionswiderstand dieser Matrix muß also für die externe Sauerstoff-

15 Versorgung verringert werden. Dazu muß der Diffusionswiderstand beider Schichtarten verkleinert werden, nämlich derjenige der hydrophilen und der lipophilen.

20

Bisher sind fetthaltige Emulsionen als einerseits kosmetische Produkte und andererseits als externe Sauerstoffversorger nicht bekannt, bei denen der Sauerstoff mittels Hämoglobin oder analogen natürlichen Stoffen transportiert wird, da diese Sauerstoffträger empfindlich, insbesondere gegenüber Emulgatoren, Fetten empfindlich reagieren können und ein Diffusionswiderstand, auch durch Fett-Emulgatoremischungen bedingt, vorliegt.

25

Eine Gruppe von Patenten deckt gewisse therapeutische Maßnahmen ab, die die Regeneration der Haut betreffen. So lehrt EP 275109 A2 die Verwendung von Undulin, einem Glykoprotein, im Gemisch mit Prokollagen und Kollagen Typ1 zur Verhinderung der Hautalterung. Das gleiche Ziel wird in DE 19521828 A1 durch

30 Anwendung von Kollagenase verfolgt. WO 99/26589 A2 lehrt die Verwendung von Chlorophyll, Kabeljau-Öl und Campher als aktive Bestandteile einer

pharmazeutischen Bereitung zur Behandlung von Hautverbrennungen, Sonnenbrand, Hautverbrühungen, Hautirritation und Hautabschürfungen.

- Bezüglich Farbeffekten auf der Haut lehrt EP 656920 B1 die Verwendung eines Benzopyran-Derivates. WO 99/11718 A1 betrifft ein stabiles Externum mit sehr vielen natürlichen pflanzlichen Farbstoffen; Hämoglobin wird nicht genannt. DE 4200349 C2 lehrt die Verwendung von Chlorophyll als natürlichen Farbstoff, welches an Apohämoglobin zwecks Stabilisierung gebunden wird. EP 706788 B1 behandelt saure Farbstoffe, die das ergraute Haar in seine ursprüngliche Farbe zurückfärbt.
- Schließlich lehrt EP 992236 A1, wie stark pigmentierte Haut wieder aufgehellert werden kann und zwar durch Anwendung von Phospholipid, Antioxidantien, bestimmter Proteine und bestimmter Mukopolysaccharide.
- EP-B 0 673 643 beschreibt kosmetische Zusammensetzungen, welche eine Kombination aus Superoxid-Dismutase (SOD) und einem Parphyrin wie Chlorophyll oder Hämoglobin enthalten.
- DE 42 36 607 betrifft Zubereitungen zur verbesserten Abgabe von Sauerstoff in die Haut mit Fluorcarbonen als wesentliche Komponente.
- DE-PS 39 90 820 (C2) offenbart Lichtschutzmittel für Hautzellen auf Basis von Ribonucleinsäuren.
- JP 05 310 597 A betrifft ein Mittel zur Kontaktbehandlung der Haut zur Schmerzlinderung, enthaltend eine Elektronen-akzeptierende Verbindung, wobei als solche z.B. Chlorophyll oder Hämoglobin eingesetzt werden kann, welche in eine elektrisch leitende Matrix eingebaut wird.
- JP 02019311 A betrifft Sonnenschutzmittel, enthaltend Hämin oder Hämatin, in Porphyrinverbindungen.

JP 62111907 A beschreibt Globin-enhaltende Feuchtigkeits-, Sonnenschutz- und Erythem-hemmende Mittel, wobei Blutkomponenten im Globin interpariert werden.

Lipoide Emulsionen werden für diese Mittel nicht beschrieben.

5

Aufgabe vorliegender Erfindung ist daher die Entwicklung eines Mittels zur Steigerung der externen Sauerstoff-Versorgung der Haut, mit der die oben genannten Sauerstoffmangel-Erkrankungen behandelt und verhindert werden können, wobei gleichzeitig die Haut insbesondere gepflegt wird durch ausreichende  
10 Versorgung mit Feuchtigkeit, ferner der Sauerstoff-Träger nicht degeneriert und zusätzlich eine Färbung der Haut gemäß der biologisch ursprünglichen Hautfarbe möglich ist. Ferner soll eine leichte Anwendung, durch Eintragen in die Haut erfolgen.

15 Diese Aufgabe wird nun erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß in eine geeignete Emulsion Hämoglobin oder Mischungen von Hämoglobin und Myoglobin eingearbeitet werden.

Die Emulsion ist erfindungsgemäß eine Öl-in-Wasser-Emulsion.

Überraschenderweise zeigte sich, dass mit einer derartigen Emulsion ein  
20 Eindringen des Sauerstoffs in die Epidermis möglich ist. Die eingesetzten nachfolgend beschriebenen Ölkomponenten und die Emulgatoren bewirken keine Destabilisierung des Sauerstoff-Trägers und führen umgekehrt zu einer Feuchtigkeitsversorgung ( Pflegeeffekt ) der Haut bei gleichzeitiger natürlicher Farbgebung. Darüberhinaus ist überraschenderweise die Sauerstoff-Diffusion nicht  
25 behindert.

Überraschenderweise zeigte sich, dass der Diffusionswiderstand der lipophilen Schichten der Haut mit den nachfolgend genannten Ölkomponenten, verringert werden kann. Erfindungsgemäß führen diese für Sauerstoff zu einem erhöhten  
30 BUNSEnschen -Löslichkeitshoeffizienten ( $\alpha$ ) und verkleinern somit – dem ersten FICKschen Gesetz gemäß und weil stets eine Partialdruckdifferenz des Sauerstoffs die treibende Kraft für die Diffusion darstellt – den Diffusionswiderstand der



- lipophilen Schichten der Haut. Dies führt zu einer guten Wirksamkeit der Emulsion , da diese Öle sich nach dem Einarbeiten der Emulsion in die lipophilen Schichten der Haut hineinlösen und somit diese Schichten strukturell auflockern. Obwohl diese Auflockerung generell durch die Dickenzunahme zu einem erhöhten Widerstand (P. Vaupel, Pflügers Archiv 361 (1976) 201 – 204) führt, ist erfindungsgemäß der Diffusionswiderstand insgesamt so gering, dass der Sauerstoff-Träger durch die Schichten der Epidermis eindringen und die Hautschichten mit Sauerstoff versorgen kann.
- 10 Die erfindungsgemäße Emulsion enthält vorzugsweise als Ölkomponente solche, die gemäß obiger Darlegung auch der Steigerung des Löslichkeitshoeffizienten des Sauerstoffs dienen, und ausgewählt sind aus insbesondere (Tri-)Glycerinestern mit C4-C22- ungesättigten oder gesättigten Fettsäuren wie Butter-, Valerian-, Capron- Önath-Capryl-, Pelargon-, Caprin-, Undecan-, Laurin-, Tridecan-, Myristin-, Pentadecan-  
15 Palmitin-, Margarin-Stearin-, Nonadedcan-, Arachin-Behensäure. In vielen insbesondere natürlichen Fetten liegen meist Gemische einzelner Fettsäuren in den Glycerinestern vor, wie z.B. von Palmitin-, Stearin- und Ölsäure in tierischen Fetten. Ferner sind die verzweigten Produkte hiervon und/oder die ungesättigten geeignet wie Eruca, Sorbin-, Linol-, Linolen-, Elaeostearin, Arachidon, Clupanodon- oder  
20 Docosahexansäure-Fette. Insbesondere geeignet sind hieraus die Fette aus kurz (C4 bis C8)-kettigen und mittelkettigen (C8 bis C12, insbesondere bis C10) gesättigten unverzweigten oder verzweigten Fettsäuren wie Caprylsäure und Caprinsäure, Isobutter-und Valeriansäure sowie Mischungen hiervon und Mischungen aus den kurzkettigen C4 bis C8 und/oder den mittelkettigen C8 bis  
25 C12, besonders bis C10-Fettsäure-Fetten.
- Ferner sind erfindungsgemäß auch Öle mit ungesättigtem Säureteil wie Öl aus Soja, Aloe, Aprikose, Pflaume, Macademia, Rosen, Arnika, Avocado, Rizinus, Kümmel, Senf, Seam, Shea, Sonnenblume, Traubenkern, Nuß und Weizenkeim . geeignet. Die Öle können allein oder in Mischung oder in Mischung mit den Fetten  
30 der genannten Fettsäuren vorliegen. Insbesondere bevorzugt sind Fette aus den genannten kurzkettigen oder mittelkettigen Fettsäuren oder Mischungen hiervon insbesondere betreffend verzweigte und unverzweigte gesättigte, (ggf.

ungesättigte), und ganz besonders erwünscht ist eine Mischung von o.g. Ölen und Fetten aus kurzkettigen C4-C8- und/oder mittelkettigen C8 bis C12, insbesondere bis C10-Fettsäure-Fetten oder deren Mischungen wie beschrieben. Ganz besonders bevorzugt ist eine solche Mischung im Verhältnis 1:1.

5

Als Emulgatoren kommen alle Typen von Emulsionsbildnern gemäß „Apothekenrezeptur und -defektur“ (Karl Thoma, Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart) in Frage. Ein Beispiel ist Unguentum emulsificans aquosum (vergl. DAB '97). Ferner kommen als cremophore Emulgatoren insbesondere solche für

10 Feuchtigkeitsemulsionen in Frage, nämlich anionische, kationische, amphotere und nichtionische mit ihren charakteristischen HLB-Werten, nämlich 8-18 (HLB: Hydrophile.Lipophile-Balance), bevorzugt 8-15, insbesondere 9-13, insbesondere jedoch nichtionische Emulgatoren, wie Stearate oder Oleate oder Laurate mit Glycerol oder Glykol oder Polyethylenglykol oder Sorbit, wie auch

15 z.B. polyoxyethylierte, und unter der Bezeichnung „Macrogol“, „Tween“, „Myrij“ bzw. „Cremophor“ bekannte Emulgatoren mit dem o.g. HLB-Wert (z.B. Macrogol-9-stearat, Sorbitanmonostearat), oder Mischungen von den genannten Emulgatoren, vergleiche auch K. Schrader, Grundlagen und Rezepturen der Kosmetika, 2. Auflage, Huthig-Verlag, Heidelberg, 1989. ISBN 3-7785-1491-1, Seiten 395-398.

20 Beispielhaft sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend der Literaturstelle Schrader einige Emulgatoren, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können, genannt:

25	Handelsname	Chem. Bezeichnung	nichtionogen	
			anionaktiv	HLB
30	Emulgator 157	Propylenglykolmonostearat, selbstemulgierend	a	7,5
	G-2147	Tetraethylenglykolmonostearat	n	7,7
	G-1425	Polyethylenglykolsorbit-Lanolinderivat	n	8,0
	Acacia -	USP	n	8,0
35	G-3608	Polyoxypropylenstearat	n	8,0
	Span 20	Sorbitanmonolaurat	n	8,6
	Arlacel 20	Sorbitanmonolaurat	n	8,6

	G-2111	Polyoxyethylenoxypropylen oleat	n	9,0
	G-2125	Tetraethylenglykolmonolaurat	n	9,4
	Brij 30 1	Polyoxyethylenlaurylether	n	9,5
5	Tween 61 1	Polyoxyethylensorbitan- monostearat	n	9,6
	Gelatine	Pharmagel B'	n	9,8
	Tween 81	Polyoxyethylensorbitan- monooleat	n	10,0
10	Arlypon OAG	Fettalkoholpolyglykoether	n	10,0
	G-3806	Polyoxyethylencetylether	n	10,3
	Tween 65	Polyoxyethylensorbitantri- stearat	n	10,5
	Methylcellulose -	Methocel 15 cps		10,5
15	Lamecreme SA 7	Fettalkoholglykoether	n	10,9
	Tween 85	Polyoxyethylensorbitan- trioleat	n	11,0
	G- 1790	Polyoxyethylenlanolinderivat	n	11,0
	Myrj 45	Polyethylenglykolmonostearat	n	11,2
20	Arlypon 0A8	Polyoxyethylen-oleylalkoholether		11,3
		Polyethylenglykol-400- monooleat	n	11,4
	Cremophor S9	Polyethylenglykol-400 monostearat	n	11,6
25	G-2161	Polyethylenglykol-400 monostearat	n	11,6
	Atlox 3300	Alkylarylsulfonat	n	11,7
	Lamecreme LPM	Glycerinmonodistearat	a	12,0
	Atolx 3300	Triethanolaminoleat	a	12,0
30	G-3910	Polyoxyethylenoleylether	n	12,2
	G-2127	Polyoxyethylenmonolaurat	n	12,8
	Renex 690	Polyoxyethylenalkylarylether	n	13,0
	Lamecreme AOM	Glycerinmonodistearat	n	13,0
	Lamecreme CSM	Glycerinmonodistearat	a	13,0
35	Lamecreme ZEM	Glycerinmonodistearat	a	13,0
	Renex 690	Polyethylenglykol-400-monooleat	n	13,1
	Tragant USP		n	13,2
	Cremophor EL	Polyoxyethylen-Ricinusöl	n	13,3
	G-1284	Polyoxyethylen-Ricinusöl	n	13,3
40	Tween 21	Polyoxyethylensorbitan monolaurat	n	13,3
	Renex 20	Polyoxyethylenester gemischter Fett- und Harzsäuren	n	13,5
45	Lamecreme KSM	Glycerinmonodistearat	a	14,0

	G- 1441	Polyoxyethylensorbit		
	Lamacit 877	Lanolinderivat	n	14,0
		Polyoxyethylen		
		Alkylphenolether		14,7
5	G-7596 J	Polyoxyethylensorbitan		
		monolaurat	n	14,9
	Lamacit CA	Polyoxyethylen-Fettalkohol		
		ether		14,9
	Lamacit GML-12	Polyoxyethylenglycerin		
10		monolaurat	n	15,0
	Tween 60	Polyoxyethylensorbitan		
		monooleat	n	15,0
	Myrj 49	Polyoxyethylenmonostearat	n	15,0
	Cremophor 0	Polyoxyethylen-Fettalkohol-		
15		ether	n	16,0
	G- 1471	Polyoxyethylensorbit-		
		Lanolinderivat	n	16,0
	Cetomacro			
	gol-1000	Polyethylenglykol- 100		
20		monocetyether	n	16,1
	Lamacit GMO-25	Polyoxyethylenglycerinmonooleat	n	16,2
	Lamacit GML-20	Polyoxyethylenglycerinmonolaurat	n	15,0
	Tween 20	Polyoxyethylensorbitanmonolaurat	n	16,7
	Brij 35	Polyoxyethylenlaurylether	n	16,9
25	Emulgator GL-120	Pentaerythrit-Lanolinpoly		
		glykoether	n	17,0
	.....	Natriumoleat	a	18,0

- 30 Die Emulsion enthält ferner Konservierungsmittel. Als Konservierungsstoffe sind beispielsweise Substanzen, wie Dibromhexamidin, 4-Dihydracetatsäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Propionsäure, Salicylsäure, Sorbinsäure, Formaldehyd Paraformaldehyd, o-Phenol, anorganische Sulfite und Bisulfite, Natriumjodat, Chlorobutanol, Citronensäure und Ameisensäure oder Mischungen hiervon
- 35 geeignet, im Falle der Säuren kommen auch deren Esther und Salze in Frage, insbesondere Kalium-Sorbat.

Als Feuchthaltemittel können Substanzen wie Na-Laktat, Polyethylenglykol, Sobitol, Glycerin oder Pyrrolidoncarbonsäure oder Mischungen hiervon dienen.

- Bevorzugt werden, aus Konservierungsmitteln ausgewählt, Methyl-4-Hydroxy-Benzoat und Propyl-4-Hydroxy-Benzoat, z.B. 0,02-0,25%, insbesondere 0,05-0,2%. Bevorzugte Feuchthaltemittel sind wie Na-Lactat, Glycerol, Propylenglycol, Propandiol, Sorbit, PCA (Pyrrolidoncarbonsäure), in einer Menge von 5-15%  
5 enthalten sein. Besonders bevorzugt sind Methyl-4-Hydroxy-Benzoat und Propyl-4-Hydroxy-Benzoat und Glycerol, Propylenglycol und Sorbit, insbesondere jeweils Mischungen hiervon, z.B. 1:1 betreffend Konservierungsmittel und 1:1:1 bezüglich Feuchthaltemittel (Prozente sind Massenanteile).
- 10 Mit der erfindungsgemäßen Zubereitung wird der Diffusionswiderstand der hydrophilen Schichten für den Sauerstoff durch die Gegenwart des eingearbeiteten Hämoglobins oder Hämoglobin/Myoglobin-Gemisches herabgesetzt über den Mechanismus der erleichterten Diffusion. Es entsteht eine sogenannte erhöhte Scheinlöslichkeit des Sauerstoffs.
- 15 Als fakultative Stoffe können die folgenden Komponenten oder Mischungen hiervon inkorporiert werden, welche ausgewählt sind aus Durchblutungsmitteln, Parfümstoffen, Substanzen zur Narbentherapie/Regeneration, Antioxidantien und antiinfektiösen Substanzen:
- 20 Für Substanzen zur Durchblutungsförderung gibt es zwei Möglichkeiten:  
Erstens eignen sich hierzu bestimmte ätherische Öle, welche sich dann in der Lipoidphase der Emulsion befinden. Hierzu gehören Extrakte von Arnika, Bay, Cassia, Kampfer, Limette, Majoran, Moschus, Narde, Nelke, Rosmarin, Thymian,  
25 Wacholder, Zimt, Ingwer, Weihrauch, roter und schwarzer Pfeffer, Eukalyptus. Die Gewichtsanteile der Substanzen in der Emulsion können 0 bis 13 % der Emulsion ausmachen, insbesondere jedoch zwischen 2 und 10 Gewichts%.
- Zweitens kommen sogen. stark hyperämisierende, wie Nikotinamid, Nonivamid oder Kapsaicin, als durchblutungsfördernde Substanzen in Frage. Ihr Gewichtsanteil an  
30 der Emulsion kann zwischen 0 und 3, insbesondere jedoch zwischen 0 und 1,5 Gewichts% betragen.

Substanzen aus jeder oder den beiden o.g. Gruppen können auch kombiniert werden wie z.B. Nikotin und Rosmarin, wobei die Gesamtmenge dann 13% maximal beträgt.

- 5 Weiterhin kann die Emulsion auch anti-infektiöse Substanzen enthalten (antibakterielle, antivirale und antimykotische). Vorgesehen sind wiederum bestimmte ätherische Öle, wie geeignete Extrakte aus Ajowan, Jasmin, Kamille, Latschenkiefer, Lavendel, Magnolie, Muskatnuss, Ravensara, Sassafras, Thymian, Vetiver, Wacholder, Weinrebe, Zitrone, Tolubalsam, Pfefferminze, Myrte, Origano,  
10 Pinie, Senf, Zwiebel oder Mischungen hiervon.

Der Anteil an der Emulsion kann zwischen 0 und 13, insbesondere zwischen 2 und 10 Gewichts% betragen.

- Ferner kann die Emulsion Substanzen, hauptsächlich wiederum ätherische Öle zur  
15 Narbenbehandlung und Regeneration enthalten. Solche sind beispielsweise aus Angelika, Geranie, Salbei, Rosmarin, Schafgarbe, Thuja, Juniperus virginiana, Zwiebel und Cedrus atlantica, oder Mischungen hiervon.

Der Gewichtsanteil solcher Substanzen kann zwischen 0 und 13 % betragen, insbesondere jedoch zwischen 2 und 10 %.

20

- Schließlich kann die Emulsion gegen eine Autoxidation mit sogenannten Antioxidantien geschützt werden, insbesondere, wenn sie ungesättigte Fettsäuren enthält. Solche Substanzen sind  $\alpha$ -Tocopherol, Ascorbyl-Palmitat, tertiäres Butylhydroxy-Toluol (BHT), Butylhydrochinon und Butylhydroxy-Anisol oder Mischungen  
25 hiervon, und zwar zwischen 0,0001 und 0,5, bevorzugt zwischen 0,01 und 0,08 Gew%.

- Viele der genannten Substanzen sind auch Parfümstoffe, wie z.B. Rosmarin, Salbei, Jasmin, Lavendel, Nelke. Als Parfümkomponenten können auch andere hierfür  
30 bekannte Substanzen Verwendung finden, wie z.B. Moschus, Neroli, Geranie, Mandarine, oder Mischungen hiervon.

Die genannten fakultativen Adjuvantien der Emulsion können einzeln oder kombiniert in der Emulsion enthalten sein; dies betrifft auch die einzelnen Substanzen innerhalb der genannten Gruppen. Die fakultativen Substanzen sind dann insgesamt in einer Menge von 0-20% vorhanden.

5

Besonders bevorzugt werden Narbenbehandlungsmittel, Durchblutungsmittel und antiinfektiöse Mittel, insbesondere im Verhältnis 1:1:1 miteinander kombiniert und liegen dann insgesamt in einer Menge von 2-20, insbesondere 5-13% vor.

Wie erwähnt werden hierzu auch bevorzugt noch Antioxidantien, wenn erforderlich in  
10 der angegebenen Menge zugesetzt.

Generell enthält eine geeignete Emulsion zwischen 20 und 90 % Wasser, 10 – 80 % , insbesondere 20-60% Ölkomponente, 2 – 20 % , insbesondere 2-10 % , ganz besonders 2-5% oder 3-4,5% Emulgator, 5 –15% , insbesondere 8-12%

15 Feuchthaltemittel und 0,02 – 0,25 , insbesondere 0,15-0,2%

Konservierungsmittel und 0-20% einer oder mehrerer der o.g. fakultativen Zusatzstoffe sowie 0,1-30% Hämoglobin oder Hämoglobin/Myoglobin, wobei Myoglobin in Mengen von 0,1-50%, bezogen auf Hämoglobin vorliegen kann.

20 Die Angaben sind jeweils Gewichtsprozent.

Bei gleicher qualitativer Zusammensetzung hat die Creme stets einen geringeren Wassergehalt als die Lotion.

Ein Wassergehalt in der Emulsion, insbesondere 40 –80 Gew. % Wasser und 5-  
25 50 Gew. % Öl , ergibt eine Creme, ein Wassergehalt , insbesondere 70-90 Gew. % Wasser und 1-20 Gew. % Öl , führt zu einer fließfähigen Lotion.

Die Bereiche der Wassergehalte (Creme oder Lotion) hängen auch insbesondere vom verwendeten Emulgator ab.

30 Eine besonders bevorzugte Zubereitung umfaßt Hämoglobin oder Hämoglobin/Myoglobin ( 0,1-30%, insbesondere 0,1-20%, bezogen auf die

Gesamtmasse), 5-15 % Feuchthaltemittel, 0,02-0,25 % Konservierungsmittel sowie 5-15 % Zusatzstoffe, ausgewählt aus allen Arten der Zusatzstoffe.

5 Ganz besonders bevorzugt sind Zubereitungen mit 0,02-0,08 Propyl-4-Hydroxybenzoat, sowie 0,07-0,15 Masseteile Methyl-4-Hydroxybenzoat, 8-12% Glycerol, Propylenglycol und/oder Sorbit (1:1 oder 1:1:1), sowie den angegebenen Mengen an Sauerstoff-Träger und Öl, Emulgator und Zusatzstoffen.

10 Insbesondere bevorzugt liegt Hämoglobin oder Hämoglobin und Myoglobin in der Emulsion in einer Menge von 2-8% vor. Die angegebenen Mengen sind jeweils Gewichtsprozente.

Die erfindungsgemäße Emulsion wird hergestellt, indem Wasser, Ölkomponente(n) und Emulgator(en) unter Rühren insbesondere bei Raumtemperatur, wie z.B. 22°C zusammenfügt, ggf. bei festen Bestandteilen erwärmt, z.B. auf 50, insbesondere 60 15 bis zu 80°C und sodann, insbesondere nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur, die Zusatzstoffe, sofern vorhanden, zusetzt. Schließlich wird die getrennt hergestellte Hämoglobin- oder Hämoglobin/Myoglobin-Lösung hinzugefügt (bevorzugt bei Raumtemperatur).

20 Das Hämoglobin kann insbesondere bevorzugt in der erfindungsgemässen Zubereitung ein, ganz besonders bevorzugt mit Kohlenmonoxid (CO) stabilisiertes, Hämoglobin vom Menschen oder Rind, vorzugsweise jedoch Schweinehämoglobin sein. Die Herstellung eines solchen stabilisierten Hämoglobins ist in der DE 1 970 103.7 beschrieben (entsprechend US-Patent Nr. 5,985,332). Demnach kann 25 Hämoglobin/Myoglobin durch Aquilibrierung mit CO vollständig in Carboxyhämoglobin/Myoglobin überführt werden, welches lagerstabil ist und vor der weiteren Anwendung nicht deligandisiert werden muss. Die Karbonylierung ist auch mit modifiziertem Hämoglobin möglich.

30 Die Aktivierung des Sauerstoffträgers erfolgt dann durch lokale Begasung der Haut mit Sauerstoff, auf die die Emulsion aufgetragen worden ist.



Das Hämoglobin kann, wie erwähnt, in einer Mischung mit Myoglobin, insbesondere letzteres in Mengen von 0,1 bis 50 %, bezogen auf die Hämoglobin-Menge, vorliegen. Bevorzugt wird Myoglobin mit Hämoglobin in Mengen von 50 bis 70% Hämoglobin und 50-30% Myoglobin, insbesondere 75 bis 90% Hämoglobin und 25 bis 10% Myoglobin eingesetzt. Die %-Angaben sind hierbei Masseanteile.

10

Das Hämoglobin oder Hämoglobin und Myoglobin liegen in der Hydrophase der Emulsion in bestimmten Konzentrationen, wie angegeben, in den erfindungsgemäß beschriebenen molekularen Formen, molekular-dispers vor.

Als Hämoglobin kann insbesondere Humanhämoglobin, Schweinehämoglobin oder Rinderhämoglobin eingesetzt werden. Die Art des Myoglobins ist ebenfalls wählbar, es kann von verschiedenen Tierarten gewonnen werden, wie z. B. vom Hund, vom Schaf, vom Pferd oder vom Wal.

15 Die oben genannten Hämoglobine/Myoglobine sind als solche bekannt und beispielsweise in „Prinzipien der Biochemie“ von Lehninger, Nelson, Cox (Spectrum-Verlag) beschrieben.

Als geeignete Salze, welche bei der Bereitstellung des Sauerstoff-Trägers vorliegen können, natürliche Elektrolytkomponenten der Lösung des Hämoglobins/Myoglobins wie NaCl, KCl und NaHCO<sub>3</sub>, insbesondere in folgenden physiologischen Mengen vorliegen (in mM): NaCl 125; KCl 4,5; NaHCO<sub>3</sub> 20.

Vorteilhafterweise werden native Hämoglobine eingesetzt.

25 Die eingesetzten Hämoglobine und Myoglobine können aber auch zur Stabilisation und verbesserten Verträglichkeit alternativ insbesondere mit Polyalkylenoxiden kovalent verknüpft sein, wie in US 4 179 337, US 5 478 805, US 5 386 014, EP 0 206 448, EP 0 67 029 beschrieben. Dies dient der Gewebeverträglichkeit sowie der Stabilisation der Produkte.

30 Kovalente Verknüpfungen von Polyalkylenoxiden an Proteine, insbesondere auch an (unvernetztes) Hämoglobin, sind etliche bekannt und in der Literatur beschrieben (den Stand der Technik beschreibt umfassend: Harris J. M. (Hrsg.): **Poly (Ethylene**

**Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications**, Plenum, New York u. a. 1992). Bei sehr vielen dieser Verfahren erfolgt die Anknüpfung des Polyalkylenoxides über eine molekulare Brücke („spacer“), die beispielsweise in bifunktioneller Verknüpfers schafft. Streng betrachtet wird in diesen Fällen also ein

5 Verknüpfungsprodukt eines Polyalkylenoxids mit einem Verknüpfungsreagenz an das Protein geknüpft.

Zur kovalenten Anknüpfung der Polyalkylenoxide (Polyalkylenglykole) werden bevorzugt solche Derivate der Polyalkylenoxide verwendet, die ein verknüpfendes

10 Agens mit einer funktionellen Gruppe bereits kovalent gebunden enthalten, welche eine direkte chemische Reaktion mit Amino-, Alkohol-, oder Sulfhydryl-Gruppen der Hämoglobine unter Bildung kovalenter Anknüpfungen der Polyalkylenoxide ergeben – beispielsweise Polyalkylenoxide mit reaktiven N-Hydroxysuccinimidylester-, Epoxid- (Glycidylether-), Aldehyd-, Isocyanat-, Vinylsulfon-, Jodazetamid-,

15 Imidazolylformat-, Tresylatgruppen, u. a. Viele solche monofunktionell aktivierte Polyethylenoxide sind kommerziell erhältlich. Alternativ können nicht-aktive Polyalkylenoxide in jeder weiteren geeigneten Weise zunächst chemisch aktiviert oder, eventuell nach einer zusätzlich notwendigen Derivatisierung, durch chemische Verknüpfungsagenzien mit Bromcyan, einem Karboiimid wie beispielsweise 1-Ethyl-

20 3-(3-Dimethylaminopropyl)karbodiimid oder N,N'-Dizyklohexylkarboiimid, Cyanurchlorid (mit diesem aktivierte Polyethylenglykole, 4,6-Dichlor-s-triazin-Polyethylenglykole, sind ebenfalls kommerziell erhältlich), oder anderen, bekannten Verknüpfungsagenzien wie beispielsweise 2,2'-Dichlorbenzidin, p,p'-Difluor-m,m'-dinitrodiphenylsulfon, 2,4-Dichlornitrobenzol und weiteren (Überblick in: Harris J. M.

25 (Hrsg.): **Poly (Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications**, Plenum, New York u. a. 1992).

Als Polyalkylenoxide eignen sich besonders Polyethylenglykole (Polyethylenoxide), Polypropylenglykole (Polypropylenoxide), sowie Kopolymere aus Ethylenglykol (Ethylenoxid) und Propylenglykol (Propylenoxid) insbesondere gewisse Derivate

30 dieser.

Wie bereits erwähnt, ist die Anbindung von Polyalkylenoxiden an Proteine (z. B.: Patent US 4, 179,337 (1979): „Non-immunogenic Polypeptides“), speziell auch an

Hämoglobine, namentlich auch an künstliche Sauerstoffträger auf der Basis modifizierter Hämoglobine, bekannt (Patentschriften US 5,478,805 (1995): „Fractionation of Polyalkylene Oxide-Conjugated Hemoglobin Solution“, US 5,386,014 (1995): „Chemically Modified Hemoglobin as an Effective, Stable, Non-immunogenic Red Blood Cell Substitute“, EP-A 0 206 448 (1986): „Hemoglobin Combined with a Poly (Alkylene Oxide)“, EP-A 0 607 029 (1982): „Oxygen Carrier“). Der Inhalt dieser Schriften ist daher vorliegend inkorporiert. Die Anknüpfung von Polyalkylenoxiden an künstliche Sauerstoffträger auf der Basis modifizierter Hämoglobine wird nach der bekannten Literatur nur an unvernetztem Hämoglobin vorgenommen.

So beschreibt EPA 0 067 029 die Anknüpfung von Polyalkylenglykol, z. B. Polyethylen-/propylenglykol oder Copolymeren von Ethylenoxid/Propylenoxid oder einem Ether der genannten Glykole mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkohol, einem Ester aus den genannten Glykolen mit einer C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Carbonsäure (vorzugsweise Butyl/Monostearylester) und einem Amid aus Glykol und einem C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Amin (z. B. Propyl-Stearylamin). Als Verknüpfer werden z. B. N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimide, p-Nitrophenol, Pentachlorphenol erwähnt. Analog können reaktive Derivate der genannten Polyalkylenglykol-Produkte eingesetzt werden.

Das Molekulargewicht der Polymeren (z. B. Polyether) kann 300-20000, insbesondere 750-10000 sein. Molare Mengenverhältnisse und Reaktionstemperatur richten sich nach den jeweiligen beschriebenen und bekannten Bedingungen (vgl. Beispiele), z. B. 1-40-facher Überschuss Polyalkylenoxid/Derivat pH von 7 bis 10.

Auch kann Hämoglobin mit Effektoren hier - wie erwähnt - verbunden sein, wie z. B. Pyridoxal-5'-phosphat oder Pyridoxal-5'-sulfat.

Die EPA 0 206 448 beschreibt ebenfalls die Anknüpfung von Polyalkylenoxiden wie oebengenannt, welche eine Aminofunktion aufweisen und somit über eine Amidbindung mit Hämoglobin verbunden sind. Das Molekül weist die Formel  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CONHHb}$  ( $n > 1$ . Insbesondere 1-10) auf. In den Beispielen 1-5 wird die Verknüpfung z. B. mit derivatisiertem Polyethylen glykol, beschrieben, z. B. auch bei Verwendung von Pyridoxal-5'-phosphat-Hämoglobin.

Die US-Patente 5 312 808 und 5 478 805 beschreiben die Herstellung von Hämoglobin-enthaltenden Lösungen mit Polyalkylenoxid-konjugiertem Hämoglobin mit einem Molekulargewicht größer 85000 Dalton, vgl. insbesondere die Beispiele 1-4, worin die Reaktionsbedingungen angegeben sind.

- 5 Gemäß der DE-OS 30 26 398 wird (nicht aktiviertes Polyethylenglykol mit der 2- bis 5-fachen molaren Menge Bromcyan (ph-Wert 9-10) umgesetzt. Das restliche Bromcyan wird durch Gelfiltration, Dialyse etc. aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Produkt wird dann mit einer erforderlichen, z. B. 0,1- bis 0,002-fachen, Menge Hämoglobin (pH 7 bis 9) in wässriger Lösung umgesetzt. Alternativ wird
- 10 Polyethylenglykol in Benzol gegeben und mit der 2- bis 5-fachen molaren Menge Cyansäurechlorid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt, Polyethylenglykol-4,5-dichlor-s-triazin, wird mit der gewünschten Menge, z. B. 1 bis 0,002 mol, Hämoglobin in einer Pufferlösung umgesetzt.

- 15 Die vorstehend erläuterten Methoden lassen sich auch im Fall der anderen genannten Polymeren sowie auch auf Myoglobin anwenden.

- Das Hämoglobin, Myoglobin kann wie erwähnt nativ ( in aktivierter oder inaktivierter Form) vorliegen. Positiv ist hierbei die sigmoide Bindungscharakteristik des
- 20 Hämoglobins, da hierdurch der Sauerstoff aus der Luft in großen Mengen gebunden und somit gespeichert und zugleich effektiv wieder diffusiv, gemäß dem FICKschen Gesetz, an die vitalen Zellschichten der Epidermis abgegeben werden kann. Wird zusätzlich Myoglobin eingesetzt, so hat dies den weiteren Vorteil, dass dessen Molekulargewicht viermal kleiner ist als das des Hämoglobins, so dass ein noch
- 25 tieferes Eindringen des Sauerstofftransportmoleküls in die Haut möglich ist.

- Mit Hilfe von Effektoren der Sauerstoffbindung kann die erfindungsgemäße Zubereitung noch verbessert werden. Hierdurch lassen sich die oben erläuterten Charakteristika der Sauerstoffbindung (p50 und n50) für den gewünschten Zweck
- 30 optimieren. Es ist daher bevorzugt, dass bei der Herstellung der Lösung des Sauerstoffträgers , der nativ oder wie beschrieben modifiziert sein kann, bekannte natürliche Effektoren, wie z.B. 2,3-Diphosphoglycerat oder künstliche Effektoren wie

Inositolhexaphosphat oder Mellitsäure, in 1-3facher, insbesondere etwa äquivalenten Mengen, bezogen auf Hämoglobin oder Hämoglobin/Myoglobin, hinzugesetzt werden. (Barnikol et al. Funkt.Biol.Med. 2 (1983) 245-249). Natürliche Effektoren, welche nicht chemisch reagieren, d.h. konformativ an das Hämoglobin/Myoglobin gebunden sind, finden sich beispielsweise in „Lehninger et al., „Prinzipien der Biochemie“, Spektrum-Verlag, 1994 beschrieben.

Darüberhinaus kann das oben beschriebene Hämoglobin oder Myoglobin auch, bevorzugt auch zusätzlich zu den obengenannten Effektoren, chemisch modifiziert sein mit Effektoren, welche kovalent an das Hämoglobin gebunden werden. Hierzu gehören beispielsweise Pyridoxal-5-phosphat. Die Herstellung solcher modifizierter Hämoglobine ist in Kothe et al. Surgery 161 (1985) 563-569 beschrieben. Alternativ kann auch 2-Nor-2-Formyl-Pyridoxal-5-phosphat (van der Plas et al; Transfusion 27 (1985)425-430) als Effektor verwendet werden. Kovalent bindende Effektoren können sowohl für Hämoglobin als auch für Myoglobin verwendet werden.

Ganz besonders bevorzugt wird für die erfindungsgemäße Zubereitung ein wie folgt hergestellter Sauerstoff-Träger eingesetzt:

Monomeres Hämoglobin/Myoglobin, insbesondere desoxygeniert, wird in wässrigen Elektrolyten (z. B.  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NaCl}$ , Na-Lactat oder Mischungen hiervon) mit einem Überschuss an Polyalkylenoxid, beispielsweise Polyethylen/propylenglykol (-oxid),

Copolymerisate hiervon oder Derivate hiervon, insbesondere einem aktivierten Polyethylen glykol wie Methoxy-Polyethylen glykol-N-Hydroxysuccinimidylpropionat (mPEG-SPA) mit dem gewünschten Molekulargewicht wie geschrieben, vernetzt.

Der Überschuss an Reaktand kann auf bekannte Weise (Lysin) entfernt werden.

Dabei kann vorzugsweise ein Effektor z. B. kovalent angeknüpft sein, oder wie geschildert – konformativ wirkend der Lösung später zugesetzt werden. Ein wie

oben beschrieben hergestelltes Hämoglobin/Myoglobin kann z. B. chromatographisch (z. B. durch präparative Volumenausschluss-Chromatographie) durch Zentrifugation, Filtration oder Ultrafiltration gereinigt und nachfolgend in der beschriebenen Weise der erfindungsgemässen Emulsion weiterverarbeitet werden.

Gegebenenfalls erfolgt dann Stabilisation durch Karbonylierung.

Alternativ wird nicht modifiziertes natives Hämoglobin und Myoglobin eingesetzt, welches insbesondere bevorzugt durch Karbonylierung gegen Oxidation geschützt sein kann, wobei die Sauerstoffträgerlösung einen nicht chemisch reaktiven Effektor, wie erwähnt insbesondere 2,3-Diphosphoglycerat aufweist, in einer 1 bis 3 fachen, vorzugsweise äquivalenten Menge bezüglich des Hämoglobins/Hämoglobins/Myoglobins. Ferner kann zusätzlich oder alternativ auch mit Pyridoxal-Effektoren chemisch modifiziertes Hämoglobin wie von Kothe und van der Plas beschrieben eingesetzt werden. Dazu wird Hämoglobin mit den entsprechenden genannten Effektoren umgesetzt, gegebenenfalls karbonyliert.

10

Ganz bevorzugt wird erfindungsgemäss desoxygeniertes, gegebenenfalls karbonyliertes nicht modifiziertes Human- oder insbesondere Schweinehämoglobin und entsprechendes desoxygeniertes, nicht modifiziertes Myoglobin vom Hund, oder Schaf, Pferd eingesetzt.

15

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Zubereitung werden überraschenderweise die Eigenschaften der molekular-dispersen Hämoglobine für eine möglichst effektive perkutane Sauerstoffdiffusion so optimiert, dass eine günstige Sauerstoffversorgung der Haut extern möglich wird.

20

Solche, mit Hilfe des Mechanismus der erleichterten Diffusion, Sauerstofftransportierende Hämoglobin/Myoglobin-haltigen Zubereitungen sind nicht nur medizinisch von großem Interesse, sondern auch aus Sicht der Kosmetik. Denn der Alterungsprozeß der Haut ist auch entscheidend durch eine verringerte Sauerstoff-Verfügbarkeit für die vitale, hochaktive Zellschicht der Epidermis mitbedingt. Somit ist eine kosmetische Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Mittel zugleich eine medizinische und umgekehrt.

25

Daher eignen sich die erfindungsgemäßen Hämoglobin- oder Hämoglobin/Myoglobinhaltigen Zubereitungen insbesondere auch als Mittel zur Behandlung von insbesondere altersbedingten Sauerstoffmangelzuständen der Haut, neben der Behandlung der Sauerstoffmangelzustände allgemein oder durch

30

dauerdegenerative und/oder strahlungs- sowie thermisch bedingte Hautveränderungen – hierzu zählt auch die Narbenbildung - sowohl präventiv als auch therapeutisch, insbesondere auch als gleichzeitige Co-Therapie mit intravasaler Anwendung künstlicher Sauerstoffträger.

- 5 Wird ein CO-stabilisiertes Produkt verwendet, kann , nach dem Einbringen in die Haut das Hämoglobin oder das Hämoglobin und Myoglobin mit reinem Sauerstoff durch kurzzeitiges, etwa halbstündiges Begasen von außen, jedoch ohne Überdruck, als Sauerstoff-Binder reaktiviert werden, d. h. der Stabilisator wird entfernt. Von da ab transportiert der gelöste künstliche Sauerstoffträger diffusiv
- 10 verstärkt Sauerstoff auch aus der Luft, welche nur rund 20 % Volumenprozent Sauerstoff enthält. Es wird somit bevorzugt, dass das eingesetzte Hämoglobin oder Myoglobin vor der eigentlichen Anwendung gegen Oxidation geschützt, also stabilisiert ist.

- Alternativ kann das Sauerstoff-transportierende Hämoglobin/Myoglobin auch ohne
- 15 Stabilisation (Oxidationsschutz) angewendet werden. Obgleich ein solches Präparat nicht so lange haltbar ist wie ein CO-stabilisiertes, hat es den Vorteil, direkt ohne vorherige Aktivierung mit reinem Sauerstoff wirken zu können.

- Das nicht stabilisierte Produkt eignet sich daher eher für die häusliche Anwendung,
- 20 während das stabilisierte Produkt insbesondere für die ambulante oder stationäre Ersttherapie zum Einsatz kommen kann.

- Vorteilhaft ist die Anwendung der erfindungsgemäßen Emulsion insbesondere auch in Kombination mit einer intravasalen Sauerstofftherapie, wobei als Sauerstoff-
- 25 Träger die genannten Hämoglobine z.B. in Form einer isotonischen Kochsalzlösung als Infusion verabreicht werden können.

- Darüberhinaus hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn die erfindungsgemäße Emulsion , ggf. auch in Kombination mit einer intravasalen Therapie wie oben
- 30 beschrieben, zusammen, das heißt vor oder nach der Anwendung, mit einem Gel erfolgt, welches ebenfalls die vorstehend genannten Sauerstoff-Träger enthält. Dieses Gel enthält eine Lösung des Sauerstoffträgers, insbesondere Hämoglobin

oder Hämoglobin und Myoglobin insbesondere in einer Wasser und ggf. Salze enthaltenden Lösung in einer Zubereitung gelartiger Konsistenz molekular-dispers eingearbeitet ist, wozu eine Gel-bildende Substanz (0,1-20, vorzugsweise 0,1-8%) vorhanden ist. Insbesondere ist die gesamte Lösung in ein Gel eingearbeitet, wie  
5 anorganische Gele (Bentonit, Kieselsäure) und auf organischer Grundlage, wie Polyacrylsäure, Gummiarabicum, Pectinalginat, Methylcellulose, Hydroethylcellulose, Stärke sowie Carboxymethylcellulose. Vorzugsweise ist das Gel ein Hydrogel, ausgewählt aus anionischen Polyacrylaten, insbesondere Carbopol® der verschiedenen Typen wie Carbopol 940 oder 940 P. Das Gel ist  
10 fettfrei.

Als Salze können natürliche Elektrolytkomponenten der Lösung des Hämoglobins/Myoglobins wie NaCl, KCl und NaHCO<sub>3</sub>, insbesondere in folgenden physiologischen Mengen vorliegen (in mM): NaCl 125; KCl 4,5; NaHCO<sub>3</sub> 2,0.

Das verwendete Gel enthält auch Konservierungsstoffe wie Dibromhexamidin,  
15 Dihydracetatsäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Benzoesäure, Propionsäure, Salicylsäure, Sorbinsäure, Formaldehyd, Paraformaldehyd, O-Phenylphenol, anorganische Sulfite und Bisulfite, Natriumjodat, Chlorobutanol und Ameisensäure; in Fällen von Säuren kommen auch deren Ester und Salze in Frage. Die Mittel können in Mengen von 0,02-0,25 oder wie unten geschildert vorhanden sein.

20 Bevorzugt werden Konservierungsmittel ausgewählt aus Methyl-4-Hydroxy-Benzoat und Propyl-4-Hydroxy-Benzoat, z.B. 0,02-0,25, insbesondere 0,05-0,2, ganz besonders 0,09-0,17 %. Ferner können bevorzugt Feuchthaltemittel wie Na-Lactat, Glycerol, Propylenglycol, Propandiol, Sorbit, PCA (Pyrrolidoncarbonsäure), in einer Menge von 5-15% enthalten sein. Besonders bevorzugt sind Methyl-4-  
25 Hydroxy-Benzoat und Propyl-4-Hydroxy-Benzoat (0,02-0,25%) als Konservierungsmittel und Glycerol, Propylenglycol und Sorbit als Feuchthaltemittel, insbesondere jeweils Mischungen hiervon, z.B. 1:1 betreffend Konservierungsmittel und 1:1:1 bezüglich Feuchthaltemittel. Ein besonders bevorzugtes erfindungsgemässes Präparat gelartiger Konsistenz umfasst Hämoglobin oder  
30 Hämoglobin/Myoglobin (ca. 0,1-30%, insbesondere 0,1-20%, bezogen auf die Gesamtmasse), 5-15 Gew.-% Feuchthaltemittel, 0,15-0,25 % Konservierungsmittel, und 0,1 bis 20 %, insbesondere 0,1 bis 8 % Carbopol®. Ganz besonders bevorzugt



sind Präparate auf Basis von 1-5% Carbopol®, 0,02-0,08 Propyl-4-Hydroxybenzoat, sowie 0,07-0,15 Masseteile Methyl-4-Hydroxybenzoat, 8-12% Glycerol, Propylenglycol und/oder Sorbit (1:1 oder 1:1:1). Bevorzugt liegt Hämoglobin oder Hämoglobin und Myoglobin in einer Menge von 2-8% vor. Die angegebenen  
5 Mengen sind jeweils Gewichtsprozent und die Mischungsverhältnisse von Hämoglobin/Myoglobin entsprechend den vorstehend für die Emulsion genannten.

Das Hämoglobin im Gel ist analog wie in der Emulsion, also nativ, und/oder mit Polyalkylenoxid vernetzt, und/oder mit Konformativ- und/oder Kovalent-Effektoren  
10 versetzt und/oder desoxygeniert und kann wie beschrieben und unten unter **Schritt I** erläutert auch hergestellt werden. Das Gel wird hergestellt, indem eine vorstehend beschriebene Sauerstoff-Träger-Lösung in eine wäßrige Lösung eingearbeitet wird, die das Gel und die Zusatzstoffe enthält. Eine derartige Lösung ist nachfolgend beschrieben unter **Schritt II**, wobei statt der Ölkomponente und des Emulgators das  
15 Gel inkorporiert ist. Das Gel kann dabei hergestellt werden, indem 0,1-15g, insbesondere 1-10g der gelbildenden Substanz, insbesondere des Hydrogels, wie z.B. Carbopol®, z.B. 1-5g/Liter Wasser oder aqua conservans zugesetzt werden. Dieser Mischung werden dann analog die Zusatzstoffe beigelegt und schließlich die wie oben und insbesondere nachfolgend unter **Schritt III** beschrieben, die  
20 Sauerstoff-Trägerlösung hinzugefügt.

Das Gel und die Emulsion können unmittelbar aufeinander folgend in beliebiger Reihenfolge und auch in einem zeitlichen Abstand von 1 bis 12 Stunden angewendet werden.  
25 Hierzu werden beide Zubereitungen wie beschrieben getrennt hergestellt und konfektioniert und können z.B. in einer Gesamtverpackung bereitgestellt werden für die Anwendung. Hierbei ist dann das jeweilige Produkt namentlich und ggf zusätzlich z.B. durch eine andersartige Farbe gekennzeichnet. Beispielsweise kann das Gel blau oder grün, die Creme/Lotion rot oder gelb markiert sein.

Die Erfindung wird nun weiter erläutert anhand einer allgemeinen Verfahrensvorschrift zur Herstellung der Emulsion sowie den nachfolgenden Anwendungsbeispielen. Die Herstellung erfolgt in drei Schritten (I, II und III).

#### 5    **Schritt I:**

Es wird eine konzentrierte Lösung des Hämoglobins oder des Hämoglobins und Myoglobins, insbesondere des Human-, Schweine- oder Rinderhämoglobins bzw. Rind/Schaf/Pferd-Myoglobins, welche nicht modifiziert, oder auch bevorzugt chemisch modifiziert oder mit einem nicht chemisch reaktiven Effektor versehen, wie auch pegyliert sind, in einem Konzentrationsbereich zwischen 150 und 450, bevorzugt zwischen 300 und 400 g/l hergestellt. Für die ambulante Anwendung werden Hämoglobin und gegebenenfalls Myoglobin durch Schütteln mit reinem Kohlenmonoxid (CO) vollständig karbonyliert. Die Lösung bleibt hierbei in oben genanntem Konzentrationsbereich. Den Hämoglobinen kann, wie erwähnt, bis zu 50 Gewichtsprozent Myoglobin beigemischt sein.

Die Lösung enthält auch zwischen 15 und 80, bevorzugt zwischen 40 und 60mM NaHCO<sub>3</sub> sowie zwischen 80 und 250, bevorzugt zwischen 100 und 200 mM NaCl. Im Fall der Herstellung einer Zubereitung für die häusliche und selbständige Nach-Therapie sowie für die häuslichen kosmetische Anwendung unterbleibt die Karbonylierung der Hämoglobin/Myoglobin-Lösung.

#### **Schritt II:**

Man geht von Aqua conservans aus. Dieses kann aus der Apotheke bezogen oder gemäß NRF (Neues Rezept Formulatorium) S.6 selbst hergestellt werden, Zusammensetzung von aqua conservans siehe dort.

Zur eigenen Herstellung verwendet man gereinigtes Wasser und fügt die Konservierungsmittel, insbesondere 0,02 bis 0,08 Propyl-4-Hydroxybenzoat, bevorzugt jedoch 0,025 sowie 0,07 bis 0,15 Massenanteile Methyl-4-Hydroxybenzoat, bevorzugt jedoch 0,075 hinzu.

Als Feuchthaltemittel, zum Weichmachen der Haut, setzt man zwischen 5% und 15 % Masseanteile z.B. an Glycerol, Propylenglykol oder 70%ige Sorbitlösung gemäß DAB 9, bevorzugt 8 bis 12% zu. Alternativ kann man zwei oder drei der genannten

Feuchthaltemittel in der angegebenen (Gesamt)Menge, bevorzugt zu gleichen Teilen, insbesondere mit einem Gesamtmasse-Anteil zwischen 8 und 12%, zusetzen.

5 Dieser Lösung setzt man einen geeigneten Emulgator in einem Gewichtsanteil von 2 bis 20, bevorzugt 2-10, insbesondere 2-5 oder 3-4,5% zu, ferner Fette/Öle zwischen 10 und 80, bevorzugt zwischen 20 und 60 Gewichts%.

10 Fakultativ können noch alle oder einzelne der genannten Adjuvantien zugesetzt werden: Erstens hyperämisierende Substanz zwischen 0 und 3, bevorzugt zwischen 0 und 1,5 Gewichts%; zweitens ätherische Öle zur Förderung der Durchblutung, zur anti-infektiösen Wirkung und zur Regeneration (Narbentherapie), alle in Gewichtsanteilen zwischen 0 und 13, insbesondere zwischen 2 und 10. Schließlich kann die Zubereitung Antioxidantien, wie oben beispielhaft genannt, enthalten, und zwar zwischen 0,0001 und 0,5, bevorzugt zwischen 0,01 und 0,08Gew.%.

15 Durch Einbringen in einen geeigneten Mischer wird schließlich die Emulsion hergestellt.

### **Schritt III:**

20 Die Emulsion (aus II) wird anschließend mit der Lösung (aus I) derart gemischt, daß ein Gewichtsanteil an Hämoglobin (und Myoglobin) zwischen 0,1, insbesondere 1-30, bevorzugt 1-20 oder 1-15 Gewichtsprozent besteht, insbesondere zwischen 2 und 8. Die Emulsion kann noch einmal in einer Mischmaschine bearbeitet werden.

Ein hoher Wassergehalt der Emulsion aus Schritt III führt zu einer Lotion, ein geringerer zu einer Creme. Lotion und Creme haben qualitativ die gleiche  
25 Zusammensetzung.

### **Anwendungsbeispiel 1**

30 **Erfindungsgemäße Herstellung einer kombinierten Emulsion in Form einer Lotion**

## I Herstellung der Emulsionsgrundlage

Die Emulsion enthält auf 100 Masseteile:  
(vergleiche auch DAC. – NRF S. 25)

5

	Masseteile
Sorbitanmonostearat	2,00 Teile
Macrogol-9-Stearat	3,00 Teile
Glycerol 85 %	5,00 Teile
10 Mittelkettige Triglyceride	5,00 Teile
Wasserfreie Citronensäure	0,07 Teile
Kaliumsorbat	0,14 Teile
Gereinigtes Wasser	84,79 Teile

15 Die Zubereitung geschieht folgendermaßen:

In einer tarierten 1000-ml-Gewindeflasche aus Glas werden Sorbitanmonostearat, Macrogol-9-Stearat, Glycerol 85 % und Mittelkettige Triglyceride auf dem Wasserbad erwärmt, bis die festen Bestandteile geschmolzen sind. Wasserfreie  
20 Citronensäure und Kaliumsorbat werden hinzugefügt. Mit auf mindestens 60 °C erwärmtem Gereinigtem Wasser wird der Ansatz zu 500,0 g ergänzt. Die Flasche wird verschlossen, kräftig geschüttelt und unter weiterem gelegentlichem Schütteln bis zum Erkalten stehengelassen.

25

## II Herstellung der Sauerstoff-Träger-haltigen Emulsion

84,0 g der unter I hergestellten Emulsionsgrundlage werden zu 16,0 g einer 30 %igen (Gewicht) Schweinehämoglobinlösung gegeben; die Hämoglobinlösung  
30 enthält 50 mM Natriumbikarbonat und 150 mM Natriumchlorid. Durch Schütteln wird die Hämoglobinlösung in die Emulsionsgrundlage eingearbeitet.

## Anwendungsbeispiel 2

### Erfindungsgemäße Herstellung einer Öl-Emulsion als Creme

5

In ein Rührwerk-Gefäß werden eingebracht:

Öl von

10	Aprikosenkernen	5,00 g
	Weizenkeimen	5,00 g
	Aloe vera	5,00 g
	Macadamia	5,00 g
	Schwarzkümmel	5,00 g
15	Sheabutter	10,00 g
	Aqua conservans	35,00 g

(DAC. NRF S. 6.)

	Unguentum emulsificans	30,00 g
20	(DAB 1997)	
	D- $\alpha$ -Tocopherol	0,05 g

Duftstoffe: natürliche ätherische Öle

	Neroli	1 Tropfen
25	Geranie	1 Tropfen
	Mandarine	1Tropfen

Die aufgeführten Bestandteile werden in einem Arbeitsvorgang unter Zuhilfenahme  
 30 eines mechanischen Rührwerkes bei 1000 Umdrehungen pro Minute eine Minute  
 lang emulgiert.

### Anwendungsbeispiel 3

#### 5 Herstellung eines Gels

1,5 g Methyl-4-Hydroxy-Benzoat und 0,5 g Propyl-4-Hydroxy-Benzoat wurden in bidestilliertem Wasser gelöst und mit diesem auf 1 l aufgefüllt (: „DAC“).

5,0 g Carbopol® 940 werden mit 45 ml Glycerol und 45 ml 1,2 - Propandiol  
10 angerührt, der Mischung dann 850 ml DAC hinzugefügt und ferner 350 ml bidestilliertes Wasser sowie 38 ml 1 M NaOH zur Gel-Bildung. In das Gel ließen sich 280 ml einer Schweinehämoglobin-Lösung der Konzentration 280 g/l homogen einmischen. Das Hämoglobin war vorher zu 99% mit Kohlenmonoxid ligandiert worden.

15 Wie erwähnt, können Creme/Lotion und Gel auf die genannte Weise hergestellt werden und dann zusammen konfektioniert werden, z.B. in einer Gesamtverpackung, so dass bei der Anwendung beide Darreichungsformen gleichzeitig zur Verfügung stehen. Dabei sind die unterschiedlichen Produkte wie  
erwähnt gekennzeichnet und können auch jeweils verschieden markiert  
20 sein. Insbesondere können auch Angaben über die zeitliche Abfolge der Anwendung angebracht sein.

**Patentansprüche**

1. Extern applizierbare Zubereitung, enthaltend einen Sauerstoffträger, dadurch gekennzeichnet, dass der Sauerstoffträger in einer lipoiden Emulsion molekular-dispers eingearbeitet ist.  
5
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Sauerstoffträger ausgewählt ist aus Hämoglobin oder Hämoglobin und Myoglobin.  
10
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass insgesamt 0,1-30% Hämoglobin oder Hämoglobin und davon 0,1-50-% Myoglobin, bezogen auf die Hämoglobin-Menge, enthalten sind.  
15
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Hämoglobin oder Myoglobin und Hämoglobin in eine Öl-in-Wasser-Emulsion eingearbeitet ist.
- 20 5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass neben dem Sauerstoff-Träger 20 bis 90% Wasser, 10 bis 80 % Ölkomponente, 2 bis 20% Emulgator, 5 bis 15% Feuchthaltemittel, 0,02 bis 0,25 % Konservierungsstoffe und 0 bis 20% Zusatzstoffe, ausgewählt aus Parfümsubstanzen, Substanzen zur regenerativen Narbentherapie, Durchblutung, Antioxidantien und/oder anti-infektiösen Substanzen enthalten  
25 sind.
6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Ölkomponente Öle mit ungesättigtem Teil und/oder Fette aus kurz- und mittelkettigen gesättigten verzweigten und/oder unverzweigten Fettsäuren oder  
30 Mischungen hiervon enthalten sind.

7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Emulgator ein nichtionischer Emulgator mit einem HLB-Wert von 8-18 , insbesondere in reiner Form ,oder Mischungen hiervon enthalten sind.
- 5 8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Konservierungsmittel ausgewählt sind aus Methyl-4-hydroxy-benzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat sowie 1:1-Mischungen hiervon und die Feuchthaltemittel ausgewählt sind aus Glycerol, Propylenglykol und Sorbit sowie 1:1:1-Mischungen hiervon .
- 10 9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Hämoglobin oder Myoglobin und Hämoglobin insgesamt in einer Konzentration von 0,1 bis 20 %, bezogen auf die Gesamtmenge vorliegt.
- 15 10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Hämoglobin Human-, Schweine- oder Rinderhämoglobin und als Myoglobin solches vom Pferd, Hund oder Schaf eingearbeitet ist.
- 20 11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Hämoglobin oder Myoglobin und Hämoglobin natives, chemisch modifiziertes und/oder gegen Oxidation geschütztes Hämoglobin oder Myoglobin und Hämoglobin eingearbeitet ist.
- 25 12. Zubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass durch Karbonylierung vor Oxidation geschütztes Hämoglobin oder Myoglobin und Hämoglobin eingearbeitet ist.
- 30 13. Zubereitung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Hämoglobin oder Myoglobin und Hämoglobin mit einem Polyalkylenoxid kovalent verknüpft und/oder mit einem natürlichen und/oder künstlichen Effektor kovalent und/oder konformativ versehen ist.



14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, dass das Hämoglobin oder Myoglobin mit einem Polyalkylenoxid, insbesondere Polyethylen/oder -propylenoxid oder Copolymeren hiervon vernetzt ist.
- 5 15. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass ein nicht chemisch reaktiver Effektor, ausgewählt aus 2,3-Diphosphoglycerat, Inositolhexaphosphat, Mellitsäure oder Mischungen hiervon in 1-3 facher, insbesondere äquivalenter Menge, bezogen auf Hämoglobin oder Hämoglobin/Myoglobin, eingearbeitet ist.
- 10 16. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Lotion mit einem Anteil von 70-90 Gew.% Wasser und einem Anteil von 1-20Gew.% Ölkomponente vorliegt und die übrigen Bestandteile in den angegebenen Mengen vorhanden sind.
- 15 17. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Creme mit einem Anteil von 40-80 Gew.% Wasser und 5-50Gew.% Ölkomponente vorliegt und die übrigen Bestandteile in den angegebenen Mengen vorliegen.
- 20 18. Verfahren zur Herstellung einer Sauerstoff-Träger-haltigen Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass man in 20 bis 90% Wasser 10 bis 80% einer oder mehreren Ölkomponenten zusammen mit 2-5% Emulgator unter Rühren hinzufügt, sodann die Zusatzstoffe, sofern  
25 vorhanden unter Rühren hinzufügt und anschließend den Sauerstoff-Träger in wäßriger Lösung hinzufügt.
- 30 19. Verfahren zur Herstellung einer Sauerstoff-Träger-haltigen Zubereitung zur externen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 sowie ein Gel, enthaltend 5 bis 15 % Feuchthaltemittel, 0,02 bis 0,25 % Konservierungsmittel, eine Gel-bildende Substanz in einer Menge von 0,1-20 % sowie insgesamt 0,1-30% Hämoglobin

oder Hämoglobin mit bis zu 0,1-50% Myoglobin , bezogen auf die Gesamtmenge jeweils einzeln herstellt und dann zusammen konfektioniert zur gemeinsamen Verabreichung.

- 5 20. Extern applizierbare Kombinationszubereitung, hergestellt nach dem Verfahren gemäß Anspruch 19, umfassend eine Sauerstoff-Träger-haltige Zubereitung in Form einer Emulsion und in Form eines Gels.
- 10 21. Verwendung einer Zubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 17,20 oder hergestellt gemäss einem der Ansprüche 18 oder-19 zur Herstellung eines Mittels zur externen Behandlung/ Prävention von Sauerstoffmangelzuständen der Haut.
- 15 22. Verwendung gemäss Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Sauerstoffmangel durch degenerative und/oder strahlungs- sowie thermischbedingte Hautveränderungen hervorgerufen ist.
- 20 23. Verwendung einer Zubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 17,20 oder hergestellt gemäss einem der Ansprüche 18 oder 19 zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung/ Prävention von altersbedingten Sauerstoffmangelzuständen der Haut.
- 25 24. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass eine durch Karbonylierung stabilisierte Zubereitung angewendet wird und zur Aktivierung des Hämoglobins/Myoglobins-Hämoglobins als Sauerstofftransporter eine Begasung der Haut mit reinem Sauerstoff vorgenommen wird.
- 30 25. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass eine nicht stabilisierte Hämoglobin/Hämoglobin- Myoglobin- Zubereitung für die häusliche Therapie eingesetzt wird.

26. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet,  
dass eine Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 und zuvor oder  
danach ein Gel, enthaltend 5 bis 15 % Feuchthaltemittel, 0,02 bis 0,25 %  
Konservierungsmittel, eine Gel-bildende Substanz in einer Menge von 0,1-20 %  
sowie insgesamt 0,1-30% Hämoglobin oder Hämoglobin und 0,1-50%  
Myoglobin, bezogen auf die Gesamtmenge, angewendet wird.
27. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 21-26, dadurch gekennzeichnet das  
zusätzlich eine intravasale Sauerstofftherapie mit einem Hämoglobin-Sauerstoff-  
träger erfolgt.
28. Verwendung einer Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1-17 als  
Kosmetikum für einen frischen Teint und natürliches Aussehen.